UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 81

La Cryptococcose cutanée

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1962

PAR

EMILE BOUAZIZ

MEMBRES DU JURY..

M. BAZEX, *Président.*
Mme ENJALBERT
MM. DUPRÉ
SALVADOR
ESPAGNO, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE

1962

LA CRYPTOCOCCOSE CUTANÉE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	MM.	Lazorthes.
1er ASSESSEUR		Blanc.
2e ASSESSEUR		N...
DOYENS HONORAIRES.....		Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Nanta, Ducuing, Tapie, Delas, Riser, Soula.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM.	Mériel,
Clinique médicale.....		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.....		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		Géraud.
Clinique obstétricale.....		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat (H.)
Clinique ophtalmologique....		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale.....		Calvet.
Rhumatologie.		Ruffié (R.).
Clinique traumatologique des membres.		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale.		Pontonnier.
Anatomie.		Lazorthes.
Anatomie appliquée.....		Poulhès.
Anatomie pathologique.....		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale.....		Andrieu.
Chimie biologique.....		Valdiguié (P.).
Electro-radiologie.		Marquès.
Embryologie.		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale.....		Bounhoure.
Parasitologie.		Bouisset.
Pathologie chirurgicale.....		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.....		Sendrail.
Physico-Chimie.		Auvergnat.
Physiologie.		Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		Baisset.
Physique biologique et médicale.		Bugnard.
Propédeutique médicale		N...
Thérapeutique.		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée..	MM.	Couiouma.
Pathologie médicale.....		Laporte J.
Bactériologie.	Mme	Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale.....	MM.	Douste-Blazy.
Physique médicale.....		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM.	Bastide.
Anatomie pathologique		Bouissou.
Anesthésiologie.		Lareng.
Carcinologie.		Estrade.
Histologie et Embryologie...		Planel.
Médecine générale.....		Monnier.
Oto-rhino-laryngologie.		Claux.
Parasitologie		Ruffié (J.).
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Physiologie.		Montastruc.
—		Bessou.
Physique médicale.....		Commanay.

AGREGES

Médecine générale.....	MM.	Ribaut.
—		Calazel.
—		Rascol.
Chirurgie générale.....		Enjalbert.
—		Picat.
—		Pasquié.
—		Souquet.
—		Sarrazin.
Dermatologie - Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie.		Denard.
Médecine légale		Grèzes-Rueff
Obstétrique.		Espagno (Guy).
Pédiatrie.		Bardier (A.)
Pneumo-phtisiologie.		Delaude.

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Obstétrique.		Déodati.
Pathologie chirurgicale.....		Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie.....	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique.....		Blanc.
Matière médicale.....		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie.		Caujolle.
Pharmacie galénique.....		Stanislas.
Zoologie.		Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.		M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles.....	Mme	Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques.....		Pitet.
Toxicologie.		Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.....	MM.	Roche.
Secrétaire.		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 81

La Cryptococcose cutanée

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1962

PAR

EMILE BOUAZIZ

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEMBRES DU JURY..

M. BAZEX, *Président.*
Mme ENJALBERT
MM. DUPRÉ
SALVADOR
ESPAGNO, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve R. LION
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0089

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Trop faible témoignage de ma profonde affection et de ma très grande reconnaissance.

A MON FRÈRE

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZEX
Professeur de Clinique
des Maladies Cutanées et Syphilitiques
Dermato-Vénéréologue des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier notre sujet de Thèse et de présider notre Jury après nous avoir fait bénéficier de votre précieux enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MADAME LE PROFESSEUR ENJALBERT
Professeur à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPRÉ
Professeur Agrégé de Dermatologie
et Syphiligraphie

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR
Médecin des Hôpitaux
Chargé de Cours à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY ESPAGNO
Professeur Agrégé d'Obstétrique

Qu'ils sachent toute notre gratitude pour leur accueil bienveillant et la haute valeur de leur enseignement à la Faculté et à l'Hôpital.

Nous les remercions ici de l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de juger notre travail.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE TOULOUSE

Au Docteur Bernadette CHRISTOL-JALBY
Chef de Clinique de Dermato-Vénéréologie

Avec nos remerciements les plus vifs pour vos conseils éclairés.
Veuillez croire à notre profonde gratitude.

PLAN

— *Introduction.*

— *Historique.*

— *Observation personnelle.*

— *Etude clinique :*
  — Cryptococcose nerveuse.
  — Cryptococcose pulmonaire.
  — Cryptococcose cutanéo-muqueuse.
  — Localisations exceptionnelles.

— *Evolution de la cryptococcose.*

— *Coexistence de la cryptococcose et de l'atteinte du système réticulo-endothélial.*

— *Cryptococcose et sarcoïdose.*

— *L'agent pathogène.*

I. Examen direct.

II. Culture.

III. Pouvoir pathogène.

— *Epidémiologie.*

I. Habitat.

II. Portes d'entrée du parasite.

III. Voies de propagation.

— *Immunologie.*

I. Hypersensibilité cutanée.

II. Structure antigénique et chimique des Cryptococcus.

III. Sérologie.

— *Anatomie pathologique.*

— *Thérapeutique.*

— *Influence du traitement par l'Amphotéricine B sur notre malade.*

— *Conclusions.*

INTRODUCTION

Devant la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie (filiale de l'Ouest et du Sud-Ouest), était présentée, le 10 mars 1962, l'observation d'un malade atteint de cryptococcose cutanée et pulmonaire.

A l'occasion de cette observation, nous nous proposons de présenter une étude d'ensemble de la cryptococcose, en insistant particulièrement sur les manifestations cutanées de cette affection.

La Cryptococcose est une mycose provoquée par une levure, le Cryptococcus Neoformans. Les premiers cas avaient été signalés aux Etats-Unis et en Australie, mais, ces dernières années, de nombreux auteurs en ont observé dans toutes les parties du monde et dans toutes les races. Elle peut survenir à tous les âges, mais atteint avec une fréquence particulière l'homme entre 40 et 60 ans. Elle évolue suivant un mode subaigu ou chronique.

Il est à noter, enfin, qu'on ne connaît pas actuellement de traitement véritablement efficace de la crytococcose. Cependant, un antibiotique antifun-

gique, l'Amphotéricine B isolé tout récemment d'un streptomycète du sol s'est montré très actif sur des mycoses profondes et a donné, en particulier, des résultats remarquables dans plusieurs cas de cryptoccose.

HISTORIQUE

L'agent causal de la cryptococcose fut isolé, pour la première fois, en 1894, par Busse, à partir de lésions sous-périostées localisées au niveau du tibia, chez une vieille femme. Busse appela cette levure Saccharomyces hominis.

A la même époque, Sanfelice trouva dans le jus de fruit un champignon analogue et l'appela Saccharomyces néoformans.

En 1896, Curtis, au Tonkin, met en évidence cette levure dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de méningo-encéphalite.

Busse et Buschke, en 1895, décrivirent le tableau clinique de ce que nous appelons maintenant la cryptococcose nerveuse et lui donnent le nom de blastomycose. Ce terme, longtemps employé pour désigner la maladie, est imprécis, car les blastomycoses comprennent, en outre, des affections causées par d'autres parasites.

C'est en 1915 que Stoddard et Cutler appellent la levure Torula Histolytica et différencient cette mycose d'affections cliniquement voisines, la Blastomycose Nord-Américaine type Gilchrist, due au

Blastomyces dermatidis, la maladie de Lutz-Almeida ou Blastomycose Sud-Américaine due au Blastomyces brasiliensis et la maladie de Wernicke-Posadas ou Coccidioïdomycose, observée dans le Sud-Ouest des Etats-Unis due au Coccidioïdes immitis.

A partir de cette période, le nombre de cas rapportés s'élève très rapidement et chaque auteur va créer un terme nouveau pour le champignon et pour l'affection qu'il provoque.

C'est ainsi que ce champignon prit des noms aussi divers que Saccharomyces hominis, Saccharomyces néoformans, Cryptococcus hominis, Torulopsis néoformans et Torula histolytica.

Devant cette confusion, le Comité anglais de Mycologie Médicale, réuni en 1949, recommande alors le nom de Cryptococcus Néoformans pour le parasite incriminé. C'est donc sous le vocable de Cryptococcose que sont publiés généralement les cas rapportés ces dernières années.

Levure non filamenteuse, ne formant pas d'acospores et se reproduisant par bourgeons, le Cryptococcus fait partie des fungi imperfecti que Lodder et Kroeger-Van Rij rangent dans la famille des Crytococcaceae et la sous-famille des Cryptococcoïdeae.

OBSERVATION PERSONNELLE

Bazex (A.), Salvador (R.), Dupré (A.),
Parant (A.) et M^me^ Christol (B.)

M. B..., cultivateur, âgé de 42 ans, est adressé au service de dermatologie, en janvier 1962, pour des lésions ulcéro-végétantes de la face évoluant depuis six mois et cataloguées « lupus tuberculeux » en raison des antécédents du malade : en effet, M. B... est porteur depuis de nombreuses années d'adénopathies cervicales et a été soigné, un an avant l'apparition des lésions cutanées, en sanatorium par la streptomycine, le PAS et l'isoniazide pour des lésions pulmonaires découvertes à l'occasion d'une altération importante de l'état général (on notait alors la présence de BK dans les crachats, et l'inoculation au cobaye du suc ganglionnaire était positive).

Nous avons fait examiner les radiographies pulmonaires, pratiquées le 14 septembre 1960, par un phtisiologue, le D^r^ Le Tallec, dont voici le compte rendu :

« *Poumon gauche :* Infiltrat peu homogène de la région axillaire; opacité para-médiastinale, mal limitée à la périphérie, de densité assez modérée;

quelques images réticulo-nodulaires paraissent relier cette opacité à l'infiltrat périphérique.

Poumon droit : Légère majoration des opacités de la région hilaire.

Si l'infiltrat périphérique évoque une lésion de type bacillaire, l'origine tuberculeuse de l'opacité para-médiastinale (probablement ganglionnaire) est plus difficile à admettre. »

Examen clinique

Lorsque nous voyons le malade, pour la première fois, les lésions du visage ont l'aspect suivant : la presque totalité de la joue droite est couverte d'un gros placard mamelonné, couleur lie-de-vin, parsemé de petites squames, de consistance « myxomateuse », centré par une ulcération sèche, torpide, lentement extensive. La vitro-pression révèle la présence d'un infiltrat lupoïde.

Cette masse, bosselée, à contours assez nets mais polycycliques, paraît résulter de l'extension excentrique ou plutôt de la confluence des nodules d'aspect furonculoïde, nécrotiques en leur centre, de la taille d'une noisette.

De telles lésions primitives existent actuellement sur différentes parties du visage, front, joue gauche, menton, nuque, sillon rétro-auriculaire droit.

Dans la région sous-maxillaire droite, autour de la cicatrice d'une exérèse ganglionnaire existent d'autres placards végétants formés de la juxtaposition de multiples lésions papulo-nodulaires, de consistance assez ferme, non ulcérées, assez régulières dans leur taille et leur disposition. Les muqueuses sont indemnes.

Aspect clinique des lésions cutanées :

Sur la joue droite, gros placard mamelonné, couleur lie-de-vin, de consistance « myxomateuse », centré par une ulcération sèche, torpide, lentement extensive.

Histologie des lésions :

Coloration de Hotchkiss - Mac-Manus dans une zone d'allure myxomateuse. On aperçoit, sur la coupe, de très nombreuses levures, nettement arrondies et colorées au noir.

C'est au cours du traitement par le P.A.S., la Streptomycine et l'Isoniazide que sont apparues ces lésions cutanées : étant donné les manifestations nouvelles, le traitement antibacillaire a été intensifié et cependant les lésions ont continué de s'étendre.

L'état général du malade est en ce moment excellent : la température est normale, la courbe de poids ascendante depuis le traitement antibacillaire.

Il n'y a pas actuellement de signes cliniques et biologiques d'atteinte cérébro-méningée : l'examen neurologique est normal, le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire est clair et de pression normale.

L'auscultation pulmonaire décèle une respiration un peu plus rude dans le champ pulmonaire gauche. On ne retrouve plus d'adénopathies dans les aires ganglionnaires superficielles. La rate est normale.

Les différents examens, cardiovasculaire, digestif, ophtalmologique et ORL sont normaux.

Examens radiologiques

1° L'appareil osseux : Il n'y a rien à signaler hormis une fracture des 11e et 12e côtes gauches dans leur arc postérieur, à rattacher à des antécédents traumatiques.

2° L'appareil pulmonaire : Voici le compte rendu du Dr Le Tallec, le 5 mars 1962 :

Radiographies :

« *Poumon gauche* : L'infiltrat de la région axillaire, toujours visible, a cependant nettement régressé et apparaît contracté. Le reste du paren-

chyme est le siège d'opacités nodulaires et réticulo-nodulaires diffuses. On note toujours dans la région para-aortique et hilaire des opacités mal limitées, d'origine ganglionnaire probable.

Poumon droit : Le même aspect de réticulo-nodulation est retrouvé sur la plage pulmonaire; la région hilaire et para-cardiaque présente également des opacités mal limitées qui se prolongent vers la périphérie par des travées irrégulières.

Tomographies :

On relève sur plusieurs coupes des opacités macro-nodulaires réparties de façon assez diffuse au niveau des 2 plages pulmonaires. Il n'existe nulle part de perte de substance nette.

Sur la coupe intéressant les divisions trachéo-bronchiques apparaissent des opacités ganglionnaires orientées le long des axes bronchiques et mal limitées vers la périphérie; à leur voisinage, le parenchyme paraît infiltré par des images réticulo-nodulaires denses.

L'aspect actuel évoque difficilement une tuberculose même atypique et modifiée dans son évolution par le traitement antibiotique longtemps poursuivi. Il est plus en faveur d'une réticulose pulmonaire et évoque notamment les images données par la sarcoïdose. Le diagnostic de mycose pulmonaire est loin d'être exclu; il demanderait confirmation par bronchoscopie. »

Le malade n'expectore pas. Il est probable que sous l'influence du traitement reçu, s'il s'agissait de manifestations de Besnier-Boek-Shaumann, les lésions auraient régressé en partie depuis la mise en route du traitement antibacillaire alors qu'elles

se sont aggravées. La cryptococcose réalise, au niveau du poumon, des images de type sarcoïdique souvent fermées et il est classique de ne pas trouver de parasites à l'expectoration.

Examens biologiques

L'examen mycologique du produit de grattage des lésions et des imprégnations dermiques sur lames a montré la présence de Cryptococcus Neoformans : à l'examen direct, on note la présence de nombreux corps ronds, lévuriformes, fortement cerclés d'une capsule colorée en rouge avec la technique de Hotchkiss-Mac Manus.

En culture, on remarque la pousse très rapide sur milieu de Sabouraud de colonies blanc ocre, à surface lisse (à l'examen microscopique les levures sont entourées d'une capsule).

La souche de levure, adressée au Professeur DROUHET, à l'Institut Pasteur, a été identifiée, de par ses caractères culturaux et son pouvoir pathogène (inoculation à la souris) comme étant un Cryptococcus Néoformans.

Les examens de M^me^ le Professeur ENJALBERT et du Professeur MORQUER sont venus également confirmer le diagnostic.

L'examen du liquide céphalo-rachidien ne révèle aucune anomalie biologique :

Chlore : 6,70 gr; glucose : 0,75 gr; albumine : 0,15 gr; cellules : 1 par mm^3 (0,6 lymphocyte, 0,4 polynucléaire).

A l'examen direct, il n'existe pas de corps lévuriformes et la culture sur milieu de Sabouraud est négative.

La numération sanguine fait apparaître : 5.010.000 G.R., 9.400 G.B.

La formule montre : 57 % de polynucléaires neutrophiles; 2 % de polynucléaires éosinophiles et 1 % de basophiles; 30 % de lymphocytes; 10 % de monocytes.

L'électrophorèse ne révèle rien de particulier.

Le cholestérol est à 2,40 gr pour 1.000.

La glycémie à 1,20 gr pour 1.000.

L'urée sanguine à 0,40 gr pour 1.000.

La sérologie est négative.

Examens anatomo-pathologiques

Deux biopsies ont été pratiquées : la première, sur une zone de consistance molle, myxomateuse, la seconde, sur une zone de consistance plus ferme.

1. *Sur la zone myxomateuse :* Le tissu normal du derme est entièrement disparu et se trouve remplacé par un tissu très clair, constitué par des cellules volumineuses assez bien limitées, ayant l'aspect de cellules histiocytaires, mais dont le noyau est arrondi et clair. Par la coloration de Hotchkiss-Mac Manus, on aperçoit de très nombreuses levures, nettement arrondies, et dont la coloration rouge noir tranche nettement sur la préparation.

2. *Sur la zone de consistance plus ferme,* la structure est totalement différente : dans le derme, on aperçoit des plages de tissu granulomateux constitué par des lymphocytes, des histiocytes, quelques cellules éosinophiles, dans lesquelles les levures sont en très grand nombre. Entre ces plages le derme n'est que peu modifié.

L'état général de M. B... étant excellent, il a été entrepris, en mars 1962, un traitement par des perfusions intraveineuses d'Amphotéricine B (80 mg dans 500 cc de sérum glucosé isotonique à 5 % pendant environ 6 heures. Dans la même perfusion, nous associons 25 mg d'hydrocortisone. Nous faisons précéder la perfusion d'une injection intramusculaire de phénergan et de la prise de deux comprimés d'aspirine).

ETUDE CLINIQUE

L'ensemble des travaux effectués à ce jour ont précisé les grands traits de cette affection. Il s'agit, avant tout, d'une affection caractérisée par une atteinte méningo-encéphalitique subaiguë ou parfois aiguë. Il existe une seconde localisation assez fréquente : l'atteinte pulmonaire, soit latente, soit sous le masque d'une affection pulmonaire chronique d'un sommet ou diffuse et bilatérale. On a retrouvé également le Cryptococcus dans des lésions cutanées et muqueuses. Enfin, il existe des localisations exceptionnelles (musculaires, ganglionnaires, osseuses, etc...).

La cryptococcose nerveuse

Le neurotropisme du champignon pathogène est manifeste. L'affection se présente essentiellement comme une méningo-encéphalite diffuse d'évolution subaiguë. A cet aspect clinique, s'opposent des « formes focales » de la maladie, correspondant à des lésions anatomiques variables, granulomes ou pseudo-kystes intéressant les hémisphères cérébraux, le cervelet ou la moelle.

Nous pouvons schématiser ainsi la symptomatologie des formes méningo-encéphalitiques :

Des prodromes précèdent souvent le début de la maladie : la céphalée, légère ou violente, continue ou épisodique est le symptôme le plus fréquent. On peut aussi observer des troubles du sommeil, des modifications du caractère, de l'humeur, des troubles de la mémoire et de la bradypsychie.

Le début véritable se fait parfois très brutalement par une violente céphalée ou même par un ictus. Plus souvent, il se fait de façon progressive par une céphalée qui devient continue. Cette céphalée est constante, habituellement frontale et occipitale, parfois temporale ou rétro-orbitaire ou encore diffuse, en général permanente, s'exacerbant parfois en de violents paroxysmes, accompagnée de vomissements en jet, de bourdonnements et de vertiges.

Des douleurs des membres ou de la nuque sont notées fréquemment.

Des troubles psychiques, à type d'apathie, de bradypsychie et de somnolence sont fréquents.

L'état général est altéré rapidement. Un amaigrissement rapide et marqué survient.

A l'examen, les signes méningés sont constants : raideur de la nuque,, signe de Kernig, signe de Brudzinsky. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués ou abolis ou au contraire exagérés. Le réflexe cutané plantaire peut être normal, aboli ou inversé, ainsi que ls réflexes cutanés abdominaux.

L'électro-encéphalogramme montre habituellement des signes de souffrance cérébrale diffuse (Alajouanine et Grasset).

Seul, l'examen du L.C.R. permet de faire le diagnostic. Sa pression est augmentée. Le liquide peut

être clair, louche ou comporter un fin réticulum fibrineux. Le plus souvent, il est xanthochromique.

L'albuminorachie est presque toujours élevée, entre 0,40 gr et 2,50 gr par litre.

Les sucres et les chlorures sont en général diminués, aux environs de 0,20 gr et 6 gr par litre.

Le taux des éléments blancs varie entre 100 et 1.000 avec une large prédominance des lymphocytes.

Pour affirmer le diagnostic de cryptococcose, il est essentiel de pratiquer un examen direct et une culture. On peut trouver des cryptocoques à l'examen direct, mais, bien souvent, on risque de les confondre avec des lymphocytes. Pour les reconnaître, à coup sûr, il suffit d'examiner le culot de centrifugation mélangé avec un peu d'encre de Chine. Les levures, arrondies ou ovoïdes, de 5 à 6 μ de diamètre, présentent une capsule claire.

Cependant, la culture est indispensable pour identifier la levure. Faite sur milieu de Sabouraud, elle demande deux à trois jours pour pousser à la température ordinaire. Et, pour différencier le Cryptococcus néoformans des Cryptocoques non pathogènes, on pratique alors l'inoculation au cobaye qui meurt en 21 jours.

Au tableau clinique que nous venons d'envisager s'opposent les « formes focales » (Alajouanine et Grasset) de la maladie. Les formes focales hémisphériques les plus fréquentes vont simuler une tumeur cérébrale et les formes cérébelleuses une tumeur de la fosse postérieure avec syndrome d'hypertension intracrânienne. L'examen du fond d'œil montre souvent un œdème papillaire.

Il est à noter que, bien souvent, la cryptococcose

du système nerveux central s'associe à d'autres atteintes, pulmonaire ou cutanée.

Enfin, nous rappelons, pour mémoire, qu'il existe des formes chirurgicales de la torulose nerveuse (Alajouanine, Houdart, Drouhet).

La cryptococcose pulmonaire

Les observations de Cryptococcose pulmonaire rapportées à ce jour ont eu le mérite de mettre en évidence le polymorphisme clinique et la variété extraordinaire des images radiologiques. En effet, cette affection ne revêt aucun symptôme particulier qui puisse donner l'éveil et, parfois, la localisation pulmonaire n'a été qu'une trouvaille d'autopsie. Cliniquement, l'affection se présente comme une bronchite banale, traînante, peu fébrile avec toux et expectoration peu abondante et non purulente. Quelquefois, elle se manifeste comme une pneumopathie bâtarde, sans signe auscultatoire particulier hormis une respiration rugueuse, peu fébrile, et avec un état général conservé, du moins au début.

Tout comme la symptomatologie clinique, les aspects radiologiques sont multiples et sans aucune spécificité. Nous reprenons ici la classification des aspects radiologiques en six catégories, telle qu'elle a été schématisée dans la thèse de Luccioni (Toulouse, 1957) :

« 1° Foyers pneumoniques limités à un lobe ou une partie du lobe (Hamilton).

2° Foyers massifs vaguement arrondis, mal limités et réalisant l'aspect d'un cancer massif du poumon.

3° Image broncho-pneumonique constituée par de nombreux foyers, siégeant à la base.

4° Foyer rond, unique et bien limité, de la dimension d'une noix ou d'une orange.

5° Images granuliques, faites d'un grand nombre de petits éléments disséminés au niveau des deux poumons. Du point de vue radiologique, elles ne se différencient en rien des autres syndromes granuliques (tuberculose, maladie de Besnier-Boeck).

6° Images complexes où l'on trouve associés foyers pneumoniques, granulie localisée et épaississement de la trame pulmonaire, surtout autour des foyers. »

Il est évident que, devant un tel polymorphisme aussi bien clinique que radiologique, l'établissement d'un diagnostic est impossible. Cependant,, pour Littman et Zimmerman, la prédilection des localisations dans le tiers inférieur des plages pulmonaires, la rareté des cavernes, l'absence de fibrose et de calcifications ainsi que la grande rareté des phénomènes d'atélectasie pulmonaire constituent des signes radiologiques propres aux Cryptococcoses pulmonaires.

En fin de compte, l'argument capital qui permet d'affirmer ce diagnostic est représenté par l'isolement du Cryptococcus Néoformans, soit dans l'expectoration, soit dans l'exsudat recueilli par bronchoscopie.

Nous serons conduits, tout naturellement, à envisager une étiologie cryptococcique devant tout syndrome pulmonaire survenant chez une personne atteinte d'une cryptococcose méningée ou cutanée avérée.

L'originalité de notre observation tient au fait que ce malade paraît avoir présenté successivement

deux types de manifestations pulmonaires : tuberculeuses d'une part qui ont rapidement régressé sous traitement spécifique, cryptococciques d'autre part, apparues au cours du traitement antibacillaire. Dans les observations déjà publiées, nous n'avons pas retrouvé pareille association. S'agit-il de deux affections ayant évolué, séparément, pour leur propre compte ? ou bien, la bacillose a-t-elle fait le lit, a-t-elle aidé à l'installation de la parasitose ? Nous pensons que le rôle peut être favorisant de la thérapeutique antituberculeuse doit être aussi envisagée, étant donné l'apparition et l'extension rapide des lésions cutanées au cours du traitement de la bacillose pulmonaire.

La cryptococcose cutanéo-muqueuse

Les manifestations cutanées de Cryptococcose sont moins fréquentes que les localisations nerveuse et pulmonaire de l'affection. Cependant, Weidman puis Bureau (Nantes) se sont posé la question de savoir si les cas de lésions cutanées n'étaient pas plus fréquents, du fait qu'un certain nombre d'entre eux ont pu rester méconnus.

C'est en 1926 que Rappaport et Kaplan rapportent le premier cas de Cryptococcose cutanée affirmée. Depuis lors, les observations se sont multipliées.

Description clinique

Les types de lésions les plus souvent rencontrés sont les suivants :

1° *Placards myxomateux :*

C'est l'aspect que présentait notre malade. Nous

ne reviendrons pas sur la description que nous avons faite en détail dans notre observation. Il s'agit d'un placard mamelonné, à contours assez nets, de consistance « myxomateuse », gélatiniforme, à surface parsemée de petites taches kératosiques. Ce placard est centré par une ulcération sèche, torpide, lentement extensive.

A ce propos, nous citerons l'observation de Bazex (A.), Parant (M.), Dupré (A.) et Mme Christol (B.) (Toulouse, 1957).

OBSERVATION

Bazex et ses collaborateurs rapportent une observation de cryptococcose cutanée dans laquelle la lésion se présente comme un placard siégeant sur le dos de la main, bien infiltré, à évolution lente, nettement surélevé, à contours nets, entouré d'une mince aréole rosée ou rouge violacée, à surface régulière, parsemé de petites taches kératosiques qui lui donnent un aspect mamelonné, de consistance gélatiniforme.

Les auteurs ont nettement l'impression d'une tumeur myxomateuse. La ponction est blanche et il est aisé de déchirer l'épiderme qui recouvre la lésion; par la fissure ainsi créée s'écoule un pus jaunâtre.

Il est à noter également que ce malade présentait également une Cryptococcose pulmonaire et que le Cryptococcus a été retrouvé aussi bien dans le prélèvement bronchique qu'au niveau du placard cutané

2° *Elements acneiformes* :

Ce sont des elements, en nombre élevé, qui rappellent les elements papulo-croûteux de l'acné nécrotique. Ils se presentent comme des papules dont le centre est assez vite occupé par une croutelle noirâtre que l'on peut enlever avec une pince : une petite ulceration apparaît d'où s'ecoule un peu de serosite sanguinolente. Ces elements evoluent très

lentement. A ce sujet, il nous faut mentionner trois observations :

OBSERVATION DE RAPPAPORT ET KAPLAN (1926)

Rappaport et Kaplan rapportent une observation de Cryptococcose cutanée présentant de nombreux éléments acnéiformes au niveau du front. La lésion initiale est une papule infiltrée, surélevée, surmontée d'une croûte recouvrant une zone déprimée. Cette papule repose sur une base non inflammatoire et la lésion est parfaitement mobile sur le plan osseux, et ne subit aucune modification au cours de l'évolution de la maladie. L'examen microscopique post-mortem révèle la présence de petits éléments ayant tous les caractères du Cryptococcus neoformans.

OBSERVATION DE VERSE

Le malade de Verse présentait une éruption acnéiforme au niveau du tronc ayant apparu en fin d'évolution du syndrome où dominaient les signes neurologiques. Cette éruption a évolué vers l'ulcération. Le diagnostic est porté sur la mise en évidence de micro-organismes ressemblant à des Cryptococci mais dont l'authenticité a été discutée par de nombreux auteurs, en particulier Weidman, Mook et Moore.

OBSERVATION DE CAWLEY, GREEKIN ET CURTIS

Dans ce cas, la maladie a débuté par une localisation pulmonaire à la suite de quoi sont apparues des lésions acnéiformes sur le front, le nez et la région occipitale du cuir chevelu. Un élément,, granulomateux, ulcéré en son centre, s'est surajouté. On note la présence d'adénopathies qui, à la biopsie, révèlent des Torulas.

Le pus issu des lésions acnéiformes est riche en champignons.

Traité six mois par la Sulfadiazine, on observe un nettoyage des lésions.

3° *Ulcères granulomateux :*

Nous avons affaire ici à une ulcération régulière qui ressemble à une ulcération banale en voie de bourgeonnement. Elle est peu infiltrée et s'étend lentement de façon extensive.

OBSERVATION DE URBACK ET ZACH

L'affection débute par une lésion granulomateuse sur le bord alvéolaire du maxillaire inférieur, qui s'étend, six mois après, au maxillaire supérieur. Un an après le début de l'affection, on assiste à la formation d'abcès sur le cou, la cuisse et l'abdomen, contenant du pus.

Il apparaît enfin une localisation pulmonaire avec un syndrome pneumonique et des lésions radiovisibles.

Dix-huit mois après le début, on note :

— des lésions du rebord alvéolaire inférieur recouvertes de tissus granulomateux avec adénopathies.

— une ulcération large, entourée d'un halo bleu sur la cuisse.

Après traitement, on assiste à une régression temporaire des lésions cutanées car, par la suite, il se fait une extension vers les fosses nasales, le voile et le pharynx. Et le malade meurt dans un tableau de méningite.

OBSERVATION DE JOHN ET ATTAWAY

Chez ce malade, la lésion est un granulome croûteux de la région sous-maxillaire droite. Le diagnostic fut fait à la biopsie. Dans ce cas, on a discuté le rôle d'une blessure (coup de rasoir) comme porte d'entrée.

4° *Placards verruqueux :*

Torry (1945) a décrit un aspect exceptionnel qui simule un placard de tuberculose végétante ou une pyodermite chronique verruqueuse ou encore un épithélioma spino-cellulaire.

5° *Placards ecchymotiques :*

Wile les signale pour la première fois. On a l'impression d'hématomes d'origine traumatique. Ces placards, rouge violacé, infiltrés peuvent s'ulcérer. A la palpation on ressent une infiltration pâteuse. La ponction est négative.

6° *Abcès sous-cutanés :*

Il s'agit de collection purulentes, à évolution subaiguë, qui finissent par se fistuliser à l'extérieur et qui laissent s'écouler un séro-pus.

OBSERVATION DE MAL GEHEE ET MICHELSON

Ce malade présente une lésion unique sous la forme d'un abcès sous-cutané siégeant dans la région inguinale semblant tirer son origine du petit bassin et évoluant dans un tableau d'infection aiguë.

Après un traitement iodé (voie buccale et voie intra-veineuse) on obtient la guérison.

7° *Verrues :*

Wille et Torrey ont rapporté l'observation de malades présentant des éléments en nombre élevé, ayant l'aspect typique de verrues vulgaires. Le diagnostic n'est fait qu'à la suite d'une biopsie qui montre, au-dessus de l'épiderme papillomateux, un infiltrant inflammatoire contenant de nombreux parasites.

8° Cohen et Kaufmann :

Ces auteurs ont décrit un cas extraordinaire, caractérisé par une éruption aiguë ayant tous les aspects de la rougeole.

Le siège des lésions cutanées est extrêmement variable. Cependant, on remarque une certaine prédilection pour le visage, sur le pourtour des orifices naturels, pour le cuir chevelu et le cou. Le tronc et les membres peuvent être également atteints.

Des lésions muqueuses ont été également rencontrées mais plus rarement. Elles se développent surtout au niveau de la muqueuse buccale : face interne des joues, langue, gencives, voûte palatine, voile, piliers du pharynx, amygdales). Parfois, les lésions gagnent les fosses nasales. L'aspect est variable, placards myxomateux, ulcères granulomateux, nodules blanchâtres. Les biopsies pratiquées à ce niveau ont décelé le Cryptococcus.

Du fait de la diversité des aspects cliniques de la Cryptococcose cutanéo-muqueuse, c'est la mise en évidence du Cryptococcus Néoformans qui affirme le diagnostic. La levure est retrouvée soit à l'examen direct soit par culture sur milieu de Sabouraud. L'inoculation au cobaye en démontre alors son caractère pathogène.

Localisations exceptionnelles

Les localisations osseuses de la Cryptococcose sont peu fréquentes. Busse, en 1894, a isolé le Cryptococcus à partir d'une ostéite tibiale chez une vieille femme. Les lésions osseuses se traduisent radiologiquement par des lacunes arrondies, siégeant au niveau du crâne et des vertèbres, sans réaction périostée. Elles évoquent des images de Besnier-Boeck, de granulomatoses osseuses et de cancer secondaire.

Nous citerons, à propos de cette localisation, une

observation récente rapportée par le Professeur THIERS (Lyon) :

OBSERVATION
THIERS, COUDERT, PELLOUX, FAYOLLE (1960)

« Une malade de 70 ans a présenté une tumeur douloureuse du coude droit, considérée comme un rhumatisme du coude. Peu à peu, cette tuméfaction s'abcède et se fistulise spontanément. Le prélèvement montre de très nombreux éléments lévuriformes, mesurant de 5 à 12 μ, entourés d'une capsule non colorable, extrêmement épaisse, représentant le tiers ou la moitié du diamètre. La culture a été positive.

Les radiographies pratiquées ne montrent pas d'images spécifiques, sinon un aspect d'ostéite banale : disparition du contour osseux, ostéoporose, points de condensation.

Il est constaté également une atteinte pulmonaire avec un aspect réticulo-nodulaire disséminé dans les deux champs pulmonaires à la radiographie. »

— Les localisations ganglionnaires sont également peu fréquentes. Les adénopathies sont cervicales, axillaires ou inguinales. Il s'agit de ganglions légèrement hypertrophiés, accompagnés d'une légère périadénite.

Enfin, on a décrit des cas isolés de Cryptococcose surrénalienne (RAWSON et RIGDON), oculaire (WAGER, HEINSIUS), cardiovasculaire (LONGMIRE et GOODWIN), splénique, utérine et tubaire (PLAUT), etc...

BOWMAN et RITCHEY décrivent une atteinte cérébrale, surrénalienne et prostatique.

EVOLUTION DE LA CRYPTOCOCCOSE

Les modalités évolutives de la cryptococcose sont très variables, mais en définitive, la maladie est constamment fatale. Schématiquement, la maladie semble évoluer en deux stades :

1° Un stade qui est caractérisé par un ou plusieurs foyers bien limités, sans que l'on puisse préciser s'il s'agit de chancre d'inoculation, pouvant partiellement régresser.

2° Un stade qui résulte de la diffusion et de la généralisation du processus, au cours duquel on peut voir apparaître des lésions disséminées dans la totalité de l'organisme.

Les formes neurologiques sont les plus fréquentes; dans 30 % des cas, elles s'accompagnent de localisations pulmonaires et dans 5 % des cas de manifestations cutanées.

Les formes cutanées pures sont exceptionnelles; elles se compliquent au bout d'un temps variable (de quelques semaines à quelques mois) de manifestations neurologiques ou pulmonaires.

Dans certains cas, la Cryptococcose nerveuse fait partie d'une atteinte multiple de l'organisme (hépatique, splénique, rénale, etc...) que les auteurs an-

glo-saxons ont appelé « systemic cryptococcosis ». L'attention a été attirée également sur la fréquence des associations de la cryptococcose avec la maladie de Hodgkin et les autres mycoses viscérales, histoplasmose et candidose en particulier.

Habituellement, la cryptococcose évolue, en quelques mois, vers la mort, soit de façon progressive, soit de façon brutale, dans un tableau de cachexie aboutissant au coma.

Il existe des formes d'évolution aiguë, mortelles en un mois (Roantree).

— Beeson, Reeves et Voyles ont signalé des formes évoluant depuis quatre ou cinq ans.

Enfin, Mezey et Fowler ont noté un cas de guérison.

Le pronostic

Il est très sombre en général, en l'absence du traitement.

La mort survient :

— soit par des manifestations cérébro-méningées;
— soit par généralisation aboutissant à un état de cachexie;
— soit par affections intercurrentes (tuberculose, histoplasmose) ;
— soit par affection du système hématopoïétique.

COEXISTENCE DE LA CRYPTOCOCCOSE ET DE L'ATTEINTE DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

— La survenue d'une atteinte cryptococcique est plus fréquente chez des malades présentant une affection maligne du système réticulo-endothélial tel qu'une maladie de Hodgkin, un lymphosarcome ou une leucémie que chez des individus en bonne santé ou des malades atteints d'une autre affection néoplasique.

— En 1931, FREEMAN, sur 44 cas de cryptococcose, trouve deux associations avec la maladie de Hodgkin, à savoir le cas de FREEMAN et FREIDMAN et celui de SMITH et CRAWFORD.

Depuis cette date, de nombreux cas de coexistence de la lymphogranulomatose maligne et de la cryptococcose ont été rapportés par OWEN (1940), WADE et STEVENSON (1941), WARWI et RAWSON (1942), BURGER et MORTON (1944).

— COHEN, en 1944, trouve le parasite dans la culture du L.C.R. et des urines de son malade atteint de maladie de Hodgkin.

Le cas de DEBRÉ et Collaborateurs (1946), concerne un enfant atteint de maladie de Hodgkin

depuis plusieurs années et sur laquelle se greffa, à la période terminale, une cryptococcose cutanée, méningo-encéphalitique, splénique, hépatique et pulmonaire, trouvée à l'autopsie de leur malade et affirmée ante-mortem par l'examen du L.C.R. en ce qui concerne l'atteinte nerveuse.

Le malade (42 ans) de Torrey (1947), présentait une maladie de Hodgkin et un épithélioma cutané. La biopsie de ce dernier montra la coexistence d'une cryptococcose cutanée.

Pour Smith et Crawford, le Cryptococcus neoformans peut être l'agent du Hodgkin, ou tout au moins il provoque une réaction du système réticulo-endothélial de type hodgkinien. Examinant à nouveau au microscope le matériel de biopsie qui avait permis de porter le diagnostic de Hodgkin, chez un malade mort peu après les signes d'apparition d'une cryptococcose à prédominance méningée, ces auteurs trouvèrent le Cryptococcus sur les coupes.

On sait que des malades atteints d'un lymphome malin ou d'une leucémie sont sujets aux infections et, en l'occurrence, à la Cryptococcose. En fait, ils peuvent être atteints simultanément par plusieurs agents infectieux. Il est très possible que, chez un malade présentant une affection maligne du système réticulo-endothélial, des Cryptococcus, habituellement non pathogènes, présents sur la peau, dans les poumons ou le tractus gastro-intestinal, puissent devenir virulents du fait de l'atteinte du système réticulo-endothélial. L'altération des tissus lymphatiques dans la maladie de Hodgkin associée à une diminution des réactions immunologiques de l'organisme pourraient favoriser le développement des cryptococcus et leur dissémination dans l'organisme.

A l'appui de cette thèse, il nous faut rappeler la dissémination rapide des cryptocoques durant l'évolution d'une maladie de Hodgkin, d'un lymphosarsome ou d'une leucémie. Une telle généralisation n'est pas habituelle dans un cas ordinaire de méningo-encéphalite cryptococcique.

Monnet, Blanc et Bureau soutiennent la théorie de Debré qui considère que le parasite n'est qu'un germe de sortie. Ces auteurs pensent que les affections du système réticulo-endothélial favorisent la sortie des germes et des parasites qui étaient emmurés dans ce système.

L'action du cryptococcus neoformans sur le système réticulo-endothélial est indiscutable. En effet, Klingman et Weidman ont réussi à provoquer par l'injection d'extraits capsulaires, des réactions qui ressemblent beaucoup à celles qui caractérisent la maladie de Hodgkin. D'ailleurs, les lésions ganglionnaires que l'on trouve, parfois au cours de cryptococcoses indiscutables, sont difficiles à différencier du granulome hodgkinien. De ce fait, pour de nombreux mycologues, il ne fait aucun doute que la maladie de Hodgkin pourrait fort bien être, dans un certain nombre de cas, causée par un champignon.

CRYPTOCOCCOSE ET SARCOÏDOSE

Dans des formes localisées de cryptococcose, en particulier pulmonaire et ganglionnaire, la réponse tissulaire peut simuler des tubercules non caséeux, si caractéristiques de la sarcoïdose. Une étude prolongée d'un certain nombre de ces cas cependant va permettre de retrouver, grâce à des colorations particulières, les cryptococcus. Par ailleurs, il existe des cas où la sarcoïdose coexiste, de façon certaine, avec la cryptococcose.

Un bon exemple d'un tel cas fut rapporté par Fisher et Collins.

OBSERVATION DE FISHER ET COLLINS

Il s'agit d'une femme noire de vingt ans, présentant une aménorrhée, une chute des poils axillaires et pubiens, ainsi qu'un œdème des chevilles. Une biopsie ganglionnaire conduit alors au diagnostic de sarcoïdose. Une douleur tibiale met en évidence des lésions radiologiques du tibia et de l'os ischiatique. Des cultures de lésions cutanées pratiquées en même temps qu'une biopsie du tibia révèlent alors la présence de Cryptococcus. Une masse fluctuante localisée au niveau de l'os ischiatique se développe, et, secondairement, le malade meurt de méningite à Cryptocoques. A l'autopsie, des lésions contenant des cryptocoques sont retrouvées dans le système nerveux, les reins, les surrénales, les poumons,

les os et le tissu sous-cutané. D'autres lésions spécifiques de la sarcoïdose mais ne contenant pas de Cryptocoques existent dans les poumons, le cœur, les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et l'hypophyse.

LITTMAN et ZIMMERMAN rapportent un autre cas de Cryptococcose osseuse associée à une sarcoïdose des ganglions lymphatiques.

OBSERVATION DE LITTMAN ET ZIMMERMAN

Un noir américain de 22 ans présentait de l'asthme depuis huit mois, une asthénie, une anorexie, une perte de poids ainsi qu'une douleur thoracique. L'examen clinique montre des adénopathies généralisées et la radiographie thoracique révèle une opacité médiastinale étendue ainsi qu'une infiltration bilatérale des champs pulmonaires. On suspecte alors un lymphome malin, mais la biopsie-exérèse d'un ganglion épitrochléen conduit au diagnostic d'un Besnier-Boeck. Il apparaît alors une tuméfaction souple sur la hanche gauche d'où l'on retire près de 250 ml de pus épais et brun. Les cultures du pus retiré ainsi que l'examen des tissus excisés révèlent une infection à Cryptocoques. Un traitement avec la nystatine (Mycostatine Squibb) par voie orale et parentérale pendant plus de trois mois guérit le malade de ses lésions de la hanche. Une nouvelle biopsie d'un ganglion épitrochléen pratiquée alors montre des tubercules épithélioïdes agglomérés par les cultures ou des techniques de coloration particulières.

OBSERVATION DE SYMMERS (LONDRES)

Le malade de Symmers présente des images pulmonaires caractéristiques d'un Besnier-Boeck à type de miliaire. Les ganglions lymphatiques et les amygdales présentent tous les caractères de la sarcoïdose et on ne retrouve pas de cryptocoques. Au cours d'un traitement par la cortisone, il se développe un abcès fluctuant du coude qui présente, radiologiquement, une ostéite destructive considérable. Le Cryptococcus neoformans est retrouvé dans le pus de l'abcès.

Il est intéressant de souligner que, dans les trois cas cités, une sarcoïdose des poumons et des ganglions lymphatiques était associée à une cryptococcose osseuse.

Qu'est-ce à dire ? On sait que les tubercules épithélioïdes ne sont pas spécifiques et peuvent être associées à des processus pathologiques aussi variés qu'une tuberculose, une histoplasmose, une syphilis ou un cancer : Littman et Zimmerman pensent alors que ces tubercules associés à une cryptococcose généralisée représenteraient un mode réactionnel dans un endroit où le tissu de l'hôte a résisté au champignon avec succès. Il semble peu probable qu'une infection à cryptocoques puisse être responsable de la sarcoïdose.

L'AGENT PATHOGENE

Le champignon responsable de l'affection est actuellement connu sous le nom de Cryptococcus Néoformans.

Il est largement répandu; on le retrouve chez l'homme, sur des animaux (cheval, porc, guépard, etc...) et dans les végétaux (jus de fruits).

C'est une levure qui ne présente ni spores, ni mycélium, mais possède des bourgeons et une capsule. Arrondie ou ovalaire, bien limitée, de taille extrêmement variable (5 à 20 μ de diamètre), elle est entourée d'une capsule épaisse de 7 à 40 μ de diamètre, gélatineuse et homogène, qui parfois est tellement épaisse qu'elle peut atteindre plusieurs fois le diamètre de la cellule. Rattaché à la cellule-mère, on voit parfois un petit bourgeon. Le lien entre cellule-mère et bourgeon est mince. Le bourgeon produit sa propre capsule.

I. — L'EXAMEN DIRECT

Il est possible de retrouver, dans le produit de grattage des lésions cutanées, dans le séro-pus qui s'écoule des ulcérations ou sur les débris prélevés

dans la profondeur des lésions muqueuses, le champignon pathogène.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la recherche est difficile; c'est pourquoi il est conseillé de centrifuger le L.C.R. quelques minutes et de mélanger une goutte du culot de centrifugation à une goutte d'encre de Chine, et d'observer cette préparation montée entre lame et lamelle. Cette technique permet de mettre en évidence la capsule qui paraît en clair et permet l'identification des levures qu'on peut alors distinguer très facilement des lymphocytes.

Pour affirmer le diagnostic de cryptococcose pulmonaire, on examine l'expectoration ou, mieux encore, la sérosité prélevée par bronchoscopie.

La méthode employée dans le service consiste à examiner les produits de prélèvement après les avoir étalés sur lame, fixés à la chaleur et colorés par la méthode de « Hotchkiss - Mac Manus » : la capsule, colorée en rouge vif, tranche alors nettement sur le fond de la préparation.

II. — La culture

La mise en culture du prélèvement ou du L.C.R. est indispensable, tout particulièrement lorsque l'examen direct n'a pas révélé la présence de levure.

Sur la gélose Sabouraud glucosée ou le moût de bière gélosé, le champignon donne, à la température ordinaire, en 48 heures, une colonie d'aspect humide ou muqueux, à surface brillante, tout d'abord blanchâtre ou crême, puis devenant orangée ou même brune. Microscopiquement, cette colonie est formée d'éléments arrondis, bourgeonnant par un bourgeon unique. Cette levure ne filamente pas, et peut me-

surer un diamètre de 2 à 10 μ. Les cellules sont entourées par une capsule polyosidique soulignée par l'encre de Chine.

En culture, le Cryptococcus Néoformans utilise le glucose, le maltose, le saccharose et le galactose; le lactose ainsi que le nitrate de potasse ne sont pas utilisés et, caractère particulier, il n'y a de fermentation gazeuse avec aucun sucre.

III. — Le pouvoir pathogène

Le Cryptococcus Néoformans est pathogène pour le rat, la souris et le cobaye. L'animal de choix, la souris, est tuée en 3 à 4 semaines par l'inoculation intra-péritonale d'une suspension de levures. L'autopsie montre une inflammation des ganglions de la cavité péritonale, des lésions du cerveau et des viscères et la présence de masses gélatineuses dans le mésentère.

*
**

En résumé, le diagnostic mycologique d'une souche de Cryptococcus Néoformans pathogène sera fait sur les caractères que Mariat (F.) a soulignés :

1° Forme plus ou moins arrondie, toujours capsulée, pas de filamentation.
2° Peut se développer à 37°.
3° Pathogène par la souris.
4° N'utilise pas le nitrate de potasse.
5° Utilise le glucose, le saccharose, le maltose, le galactose.
6° N'utilise pas le lactose.
7° Ne donne de fermentation avec aucun sucre.

EPIDEMIOLOGIE

I. — Habitat

Germe très répandu, le Cryptococcus Néoformans est retrouvé chez l'homme, chez les animaux (le cheval, le porc, le bœuf, le léopard, etc...) et dans les végétaux.

Sanfelice isole la première souche de Cryptococcus d'un jus de pêche en 1894.

Klein en 1901, Carter et Young en 1950, l'isolent du lait.

Emmons et Hopkins, en 1953, font des prélèvements sur 100 personnes en bonne santé apparente et trouvent des levures pathogènes sur les doigts de deux personnes et dans les fèces de trois.

Il n'a pas été prouvé que l'affection soit transmise des animaux à l'homme et de l'homme à l'animal. Il semble résulter des travaux de Hopkins que la virulence des parasites est variable, de telle sorte que sous l'influence de certains facteurs non encore déterminés, des cryptocoques non pathogènes le deviennent.

Il est vrai, en effet, que la corticothérapie et l'antibiothérapie prolongées semblent capables de favoriser la cryptococcose, comme d'ailleurs les autres mycoses viscérales.

II. — Portes d'entrée du parasite

Il existe plusieurs voies de pénétration du parasite et les hypothèses sur ce point sont nombreuses.

1. *La voie pulmonaire :*

On retrouve, très fréquemment, soit dans les semaines antérieures au début neurologique, soit simultanément, une affection respiratoire de type bronchite banale ou congestion pulmonaire. Il est vraisemblable que des lésions pulmonaires minimes peuvent très bien passer inaperçues, ce qui nous fait évoquer une porte d'entrée pulmonaire, même lors d'atteinte nerveuse ou cutanée isolée.

Expérimentalement, J. L. Wade et L. D. Stevenson, par instillation intra-nasale à la souris, ont réussi à provoquer une lésion pulmonaire.

2. *La voie rhino-pharingée :*

Cette voie est possible puisqu'on a retrouvé des lésions sous-muqueuses chez des malades atteints de cryptococcose viscérale. On a retrouvé des germes jusque sous la lame criblée de l'ethmoïde.

3. *La voie digestive :*

La voie digestive et plus exactement rectale fut évoquée par Allen et Lowber. Ils trouvèrent, en effet, le parasite au niveau d'une fistule rectale, qu'ils considèrent comme ayant pu être la porte d'entrée de la méningite à cryptocoques dont mourut le malade.

4. *La voie cutanée :*

Dans l'observation de Johns et Attaway, la dissémination se serait faite à partir d'une coupure de rasoir au visage.

L'observation de Debré et Coll. concerne une lymphogranulomatose maligne. Il se développa secondairement une tumeur mentonnière, riche en levures, peu de temps avant l'éclosion d'une méningite à Cryptococcus.

On a évoqué également une voie d'entrée cutanée chez le premier malade de Bazex et Coll., puisque les manifestations cutanées sont apparues en un point où une épine était restée incluse pendant plusieurs années (Thèse Médecine 1957 : Luccioni).

III. — Voies de propagation

Le parasite se propage par voie sanguine. En effet, Wade et Stevenson ont prouvé expérimentalement, chez l'animal, l'existence d'une septicémie vraie.

Cependant, on a retrouvé des Cryptocoques dans des ganglions et, il est possible que la propagation se fasse par la voie lymphatique.

IMMUNOLOGIE

Les études immunologiques faites sur le Cryptococcus Néoformans sont encore trop peu nombreuses pour qu'on puisse en ébaucher une synthèse valable. C'est pourquoi, nous allons faire état simplement de travaux épars constitués sur ce chapitre.

I. — Hypersensibilité cutanée

On peut obtenir, de façon bien inconstante, une intradermo-réaction positive avec un stock vaccin ou un autovaccin. Berghausen, le premier, pratiqua une injection sous-cutanée d'un extrait aqueux de cryptococcus néoformans chez un malade présentant une cryptococcose et il observa une réaction cutanée locale importante.

D'après Conant et ses collaborateurs, cette méthode ne peut avoir, pour le moment, de valeur diagnostique probante.

II. — Structure antigénique et chimique des Cryptococcus

La capsule du cryptococcus néoformans a été particulièrement étudiée par Kligman qui isola la substance polysaccharidique à l'état pur.

Evans et Kessel classent les souches de cryptococcus néoformans en trois types : A, B et C, en se basant sur l'agglutination, le gonflement de la capsule et la précipitation avec des sérums immunisés de lapin.

Drouhet, Segretain et Aubert ont montré, grâce à des procédés chromatographiques que le polysaccaride capsulaire était constitué par du xylose, du mannose et d'un acide uronique, probablement de l'acide glycuronique. Ces auteurs ont montré que cette capsule était susceptible d'être dissoute par l'hyaluronidase et que le pouvoir pathogène paraissait en relation directe avec son épaisseur.

III. — Sérologie

Elle n'est encore qu'au stade expérimental. Neill et ses collaborateurs ont démontré la présence, dans le sérum, les urines et le L.C.R. d'un sujet atteint de cryptococcose d'un antigène spécifique susceptible de précipiter le sérum d'un rat possédant un titre anticryptococcique élevé. Pour Neill les antigènes seraient situés dans la capsule.

Fisher attribue l'évolution habituellement fatale de la cryptococcose à une faible réponse anticorps et à une phagocytose inefficace de la part de l'hôte, ainsi qu'à la protection accordée à la levure par sa capsule. De nombreux essais d'utilisation des vaccins en vue d'un traitement se sont avérés infructueux. Ce n'est pas surprenant, quand on pense au peu de succès obtenu avec des vaccins provenant des champignons plus antigéniques que le cryptococcus néoformans.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomiques attribuées à la levure sont parfaitement connues. La maladie peut être localisée à un organe ou s'étendre à plusieurs. Elle est parfois généralisée, touchant les reins, la rate, les surrénales, le foie, la peau, les amygdales, la glande thyroïde, la prostate, les os, les yeux... Mais on peut dire que le champignon se localise, avec prédilection, au niveau du système nerveux central, des poumons et de la peau.

Macroscopiquement

Quel que soit l'organe, il s'agit de nodules, assez bien limités, de consistance gélatiniforme, parfois de petites dimensions, parfois volumineux qui ont tendance à se grouper pour former des masses polylobées. En déchirant la capsule, on ouvre aisément les masses tumorales : il s'écoule alors une substance blanchâtre et translucide. On trouve parfois à l'intérieur des gouttelettes de pus ou des zones hémorragiques. Parfois les tumeurs se transforment spontanément en une cicatrice fibreuse.

Microscopiquement

Il s'agit d'un granulome inflammatoire constitué par des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des lymphocytes et surtout des cellules épithélioïdes et des cellules géantes. Un œdème très important existe entre les cellules. Les caractères biochimiques de la substance œdémateuse ne peuvent être précisés.

Le granulome a tendance à se développer autour des capillaires et des vaisseaux artériels. A sa périphérie, on trouve toujours une réaction fibreuse. Les parasites siègent, en assez grand nombre, dans les cellules épithélioïdes, dans les cellules géantes ou entre les cellules.

Système nerveux central :

L'aspect des méninges est le plus souvent celui d'une leptoméningite chronique, diffuse, non spécifique avec prolifération de cellules endothéliales et infiltration à lymphocytes et cellules géantes; dans l'encéphale, les foyers souvent multiples ont une topographie périvasculaire. Ils forment des tumeurs de dimensions variables. Les parasites peuvent être en très grand nombre. Rappelons la localisation dans la région de la queue de cheval chez un malade présenté par ALAJOUANINE, HOUDART et DROUHET. Ici, la réaction de la méninge molle est très importante.

Poumons :

Un seul ou plusieurs foyers peuvent exister au niveau du poumon. Les foyers, toujours bien limités, sont constitués de tumeurs de dimensions variables, situées dans le lobe moyen ou dans le lobe

inférieur; les lésions sont parfois bilatérales. Les vieux foyers peuvent se scléroser, mais ils ne se calcifient jamais, ce qui permet de les différencier des lésions tuberculeuses. Les lésions pulmonaires microscopiques sont banales : hépatisation rouge ou broncho-pneumonique. On trouve dans les alvéoles d'abondantes cellules de desquamation, quelques cellules géantes et des parasites en plus ou moins grand nombre.

Peau et muqueuses :

Au début, les lésions sont superficielles, et n'envahissent que secondairement l'hypoderme. L'épiderme sus-jacent est aminci avec, par endroits, des plaques hyperkératosiques et parakératosiques. Assez rapidement, les placards cutanés et muqueux s'ulcèrent. Les couches superficielles disparaissent et le granulome constitue le fond de l'ulcération.

Ganglions lymphatiques :

Leur structure est très modifiée. Le tissu ganglionnaire a totalement disparu : il n'y a plus de follicules lymphoïdes et les sinus sont encombrés. A la place, se trouve un granulome constitué par des lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes, quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Enfin on aperçoit, çà et là, quelques cellules réticulées jaunes, volumineuses, à noyau clair, à protoplasma abondant légèrement basophile.

THERAPEUTIQUE

A. — Chirurgicale

L'exérèse chirurgicale des lésions peut être réalisée :

— au niveau de la peau si la lésion est limitée et si elle est unique ou tout au moins réduite à quelques éléments.

— pour le poumon, on procède généralement à une lobectomie, l'excision devant être, en général, assez large.

— pour le système nerveux, l'exérèse est possible quand il s'agit de lésions circonscrites et accessibles de la moelle ou du cerveau.

B. — Physique

— Le parasite étant détruit lorsqu'on le porte à 40°, la pyrétothérapie proposée par Grasset a été employée mais avec des résultats discutables.

— L'utilisation des rayons X ne semble pas devoir être justifiée par les résultats acquis ou par les recherches expérimentales.

C. — Chimique

— *L'iode* ne semble pas avoir donné de résultats.

— *La stilbamidine* est sans effet.

— *Les sulfamides* auraient donné des résultats très inconstants.

— *Les sels d'or, de mercure, de bismuth* sont inactifs.

— *Le stilboestrol* (à la dose de 25 mg pendant 25 jours) a donné à Bureau, Barrière et Trichereau (1955), la régression rapide d'une cryptococcose cutanée.

D. — Les antibiotiques

En cette matière, nous pensons que l'avenir appartient aux antibiotiques antifongiques et, parmi eux, à l'amphotéricine B qui a donné des résultats probants dans de nombreux cas de Cryptococcose.

a) *L'actidione* ou cycloheximidine montre in vitro une activité fungistatique importante, mais elle est inactivée in vivo dans les tissus. Drouhet (1954) a utilisé, chez l'une de ses malades atteinte d'une méningo-encéphalite cryptococcique, l'Actidione à la dose de 20 à 30 mg en injection intra-musculaire et de 5 mg par jour par voie intra-rachidienne; il a obtenu ainsi une amélioration biologique remarquable avec stérilisation du L.C.R., mais la malade décédait cinq mois plus tard.

b) *La nystatine* (Mycostatine Squibb) se montre « in vitro » d'une activité remarquable sur les levures : Candida surtout et Cryptococcus Néoformans. Mais, du fait de son poids moléculaire élevé elle ne traverse pratiquement pas la barrière digestive et l'administration parentérale est mal tolérée.

c) *L'Amphotéricine B* (Fungizone Squibb.) : dernier-né des antibiotiques antifungiques, l'amphotéricine B présente un grand intérêt dans les mycoses profondes et en particulier dans la Cryptococcose. C'est William J. Martin qui note, l'un des premiers, la stérilisation du L.C.R. chez un malade atteint de méningo-encéphalite cryptococcique, grâce à l'administration par la voie intra-veineuse de l'amphotéricine B.

Dans la littérature mondiale, il a été relevé au moins trente cas de succès thérapeutiques avec l'amphotéricine B utilisée dans des méningites et des méningo-encéphalites graves à cryptocoques, naguère mortelles.

En France, c'est Drouhet (E.) qui a fait récemment une étude poussée sur l'action de l'amphotéricine B dans les mycoses. Il préconise d'utiliser la voie intraveineuse, sous forme de perfusions lentes durant 6 à 8 heures. On administre la dose dissoute dans du sérum glucosé isotonique à 5 %.

Il est utile de savoir que, même administrée lentement, l'Amphotéricine B, suivant les doses ou suivant les sujets, peut déterminer des troubles toxiques du type choc thermique avec fièvre et frisson, céphalée, dyspepsie, nausées et vomissements.

L'administration d'antihistaminiques, d'aspirine et de corticoïdes atténue ces réactions.

INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR L'AMPHOTERICINE B SUR NOTRE MALADE

Notre malade est mis en traitement dès le mois de mars 1962 par des perfusions I.V. d'Amphotéricine B à doses progressives au départ pour arriver au bout d'un mois à la dose optima de 80 mg par perfusion. Ces perfusions ont été pratiquées selon la technique préconisée par DROUHET : perfusion lente en 6 à 8 heures de la quantité désirée d'Amphotéricine B dans 500 cc de sérum glucosé isotonique à 5 %, additionné de 25 mg d'hydrocortisone et précédée 2 heures auparavant de l'administration d'antihistaminique et d'aspirine. Ces perfusions étaient initialement séparées par un intervalle de 48 heures. Le traitement ainsi conduit ne s'est accompagné d'aucun accident secondaire. On a noté seulement une période d'asthénie consécutive, n'excédant jamais 24 heures. Fin octobre 1962, le malade avait reçu 3.460 mg d'Amphotéricine B.

Résultats

La réponse cutanée à l'Amphotéricine de ce cas de cryptococcose a été satisfaisante sur le plan clinique. Le malade a été revu dans le service environ

tous les mois et les photographies prises aux différentes étapes de l'évolution témoignent de l'indiscutable amélioration des lésions et même de l'apparente guérison de certaines d'entre elles : dès les premiers mois les croûtes sont tombées, les ulcérations se sont cicatrisées, les nodules se sont affaissés. Il persiste actuellement la trace rouge, un peu vineuse, des anciennes lésions, mais il n'y a aucun relief, aucune solution de continuité à leur niveau. Seul le gros placard ulcéro-végétant initial de la joue droite n'a pas encore répondu favorablement à l'Amphotéricine B. Ses dimensions se sont certes réduites, mais il persiste plusieurs nodules coalescents que centre une petite ulcération, sèche à l'heure actuelle, mais recouverte de squames-croûtes se reformant sans cesse après leur ablation.

A chaque visite de notre malade, nous avons procédé au raclage du fond de cette ulcération torpide et tous les examens mycologiques ont été positifs, nous incitant à la poursuite du traitement. Une biopsie pratiquée sur l'un des nodules bordant l'ulcération, ceci trois mois après le début des perfusions, a permis de retrouver en grand nombre sur les coupes le Cryptococcus néoformans. Les faits en étaient là à la fin du mois de septembre. Nous venons de revoir le malade le 7 novembre 1962.

Dans les premiers jours du mois d'octobre, il a présenté un hygroma suppuré du coude droit qui a été incisé par son médecin traitant. La cicatrisation paraissait se faire normalement au début.

Puis est survenu un syndrome pseudo-occlusif sur lequel nous n'avons pu avoir de détails et qui a motivé l'arrêt des perfusions d'Amphotéricine B (mi-octobre). C'est à ce moment-là que la suppu-

ration du coude s'est manifestée à nouveau et qu'est apparu un ganglion formant phlegmon sur la paroi thoraco-axillaire. A l'heure actuelle, il existe de plus une collection dure, peu fluctuante, occupant toute la région bicipitale droite. La ponction n'a ramené que du sang.

Mais au niveau de la plaie béante du coude, on a trouvé au grattage de nombreux parasites. Les radiographies osseuses de l'articulation sous-jacente ne montrent pas de lésions radio-visibles.

En l'espace d'un mois, l'état général s'est considérablement altéré : amaigrissement important (10 kilos depuis le début du traitement), état fébrile 37,5 le matin, 39,5 le soir (malgré cyclomycétine). Numération globulaire : hématies 4.300.000, leucocytes 15.000.

Malgré l'arrêt de la thérapeutique anti-fongique, depuis trois semaines, les lésions cutanées ont continué de s'améliorer, mais le grattage des squames de la joue a permis de retrouver de nombreux cryptocoques.

Une radiographie pulmonaire récente ne montre pas de foyers évolutifs. Le liquide céphalo-rachidien est toujours stérile.

Discussion

A quels facteurs attribuer l'échec partiel de la médication antifongique ?

— Une première hypothèse nous paraît peu vraisemblable : celle d'une affection sous-jacente évoluant pour son propre compte mais ayant favorisé l'apparition de la cryptococcose et pouvant expliquer la persistance de celle-ci.

Notre malade aurait présenté peu avant sa maladie actuelle une bacillose pulmonaire. L'aspect radiologique actuel évoque difficilement une tuberculose même atypique et modifiée dans son évolution par le traitement antibiotique spécifique longtemps poursuivi.

Mais la récurrence et la persistance de la cryptococcose chez des malades atteints d'affections du S.R.E. a été remarquée à maintes reprises par différents auteurs. Il est possible que, dans ces cas-là, les cryptocoques habituellement non pathogènes présents dans la peau, dans les poumons ou le tractus gastro-intestinal puissent devenir virulents du fait de l'atteinte du S.R.E. Nous pensons que cette hypothèse est à écarter, du moins pour l'instant, en ce qui concerne notre malade pour lequel les différents examens cliniques et biologiques ne révèlent rien de pathologique en dehors de l'affection en cause.

— Plus vraisemblable paraît l'hypothèse d'une insuffisance du taux sanguin d'Amphotéricine B.

On sait, en effet, depuis les travaux de Louria, de Seabory et de Drouhet que l'administration de 1 mg par kg et par jour d'Amphotéricine B par voie intraveineuse est suivie en général de concentrations sanguines qui atteignent 3 à 4 mg/ml immédiatement après la perfusion, diminuent à 1-2 mg après 24 heures et se maintiennent les jours suivants à 0,25 mg. Du fait de la persistance de l'antibiotique à des taux fungistatiques le lendemain de la perfusion, il y a donc intérêt à espacer les perfusions de 48 heures afin d'éviter les accidents toxiques.

Chez notre malade, pour des raisons techniques, il ne nous a pas été possible de doser l'Amphoté-

ricine B dans le sang. Nous pensons cependant que les taux obtenus pendant les deux premiers mois, c'est-à-dire durant l'hospitalisation du malade (compte tenu de la nécessité de doses minimes au départ, 0,2 mg/kg par perfusion, afin de prévenir les accidents secondaires jusqu'à une dose optimale de 1 mg/kg de poids pendant le deuxième mois) ont été conformes aux règles établies par les nombreux auteurs habitués à manipuler avec succès ce médicament : en effet, ces perfusions étaient effectuées à raison d'une toutes les 48 heures.

Mais il est bien évident qu'après ces deux mois le rythme des perfusions s'est ralenti : le malade est rentré chez lui, a repris ses occupations et, assez indiscipliné, n'a consenti qu'à deux journées d'hospitalisation, soit deux perfusions par semaine. Les doses ont été alors augmentées, 80 mg pour chaque perfusion (poids moyen du malade 65 kg). Mais à la fin du quatrième jour, demeurait-il dans le sang un taux suffisant d'antibiotique ?

Pendant les mois d'août et septembre, à cause de l'urgence des travaux des champs et de l'asthénie passagère qu'entraînait chaque injection, il n'a été procédé qu'à une perfusion de 100 mg par semaine.

Début octobre, le traitement a même été totalement arrêté devant la survenue d'un syndrome abdominal probablement étranger à la thérapeutique. C'est à ce moment-là que l'état général s'est notablement altéré et que des suppurations profondes sont apparues, dont pour une au moins nous avons pu faire la preuve de la nature cryptococcique.

Le malade a consenti à une deuxième hospitalisation et nous allons procéder à des perfusions quotidiennes de 50 mg d'Amphotéricine B.

CONCLUSIONS

1° L'agent pathogène de la cryptococcose humaine est un champignon lévuriforme : le Cryptococcus Néoformans dont les caractères morphologiques et biologiques sont bien connus.

2° L'affection se traduit le plus souvent par une méningo-encéphalite d'évolution subaiguë ou chronique. Il existe des formes focales également simulant une tumeur nerveuse localisée, cérébrale ou médullaire. Les localisations pulmonaires ou cutanées sont moins fréquentes. Toutes les associations sont possibles.

3° Une observation de Cryptococcose cutanée et pulmonaire est présentée, dans laquelle la lésion cutanée se présente sous forme de gros placards mamelonnés, de consistance myxomateuse, et les lésions pulmonaires sont constituées d'opacités nodulaires et réticulo-nodulaires diffuses.

4° Le diagnostic est avant tout un diagnostic mycologique. Il sera affirmé par la mise en évidence dans les produits de grattage des lésions cutanées, dans le liquide céphalo-rachidien ou dans l'exsudat recueilli par bronchoscopie, des Cryptococcus Néoformans.

5° Le traitement médical de l'affection était jusque-là très décevant. Des recherches récentes ont souligné l'efficacité d'un antibiotique antifungique, l'amphotéricine B, utilisé avec succès dans de nombreux cas de Cryptococcose.

Le Président de Thèse :

BAZEX

Vu, le Doyen :

LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 5 novembre 1962.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Se reporter à la Thèse de Luccioni (J.). La Cryptococcose. Etude clinique, biologique, anatomo-pathologique et thérapeutique. — Thèse Méd., Toulouse, année 1957.

*
**

Ansel (M.) et Thibaut (M.). La Cryptococcose. Revue générale de mycologie médicale. — *La Gaz. des Hôp.*, n° 20, 20 juillet 1962.

Appelbaum (E.) et Shtokalko (S.). Cryptococcus méningitis arrested with amphotericin B. — — *Ann. Int. Med.*, 47, 346, 1957.

Attal (C.). Mycoses cérébro-méningées. — *Ann. Med.*, 51, 445, 1950.

Bakerspiedel (A.), Campsall (E. W. R.) et Hession (B. L.). A case of cryptococcal meningitis in South Western Ontario. — *Canad. Med. Ass. J.*, 79, 998, 1958.

Bartner (E.), Zinnes (H.), Moe Ria et Kulesza (I. S.). Studies on a new solubilized preparation of amphotericin B. — *Antibiotics Annual*, 53, 1957-1958.

Bazex (A.), Dupré (A.), Parant (M.) et Luccioni (J.). La Cryptococcose. Etude clinique, biologique, anatomo-pathologique et thérapeutique.
— *Soc. Fr. de Derm. et de Syph.* (filiale de l'Ouest et du Sud-Ouest), octobre 1956;
— *Société de Médecine, de Chirurgie et de Pharmacie, Toulouse*, décembre 1956.

Bazex (A.), Salvador (R.), Dupré (A.), Parant (M.) et Mme Christol (B.). La Cryptococcose cutanée. — Observation présentée devant la Soc. Fr. de Derm. et de Syph. (Filiale de l'Ouest et du Sud-Ouest), 10 mars 1962.

Bazex (A.), Salvador (R.), Dupré (A.), Parant (M.) et Mme Christol (B.). Influence du traitement par l'Amphotéricine B sur un cas de Cryptococcose. — Communication à la Soc. Fr. de Derm. et de Syph., Séance de Nancy, 10 nov. 1962.

Benham (R. W.). Cryptococcus neoformans : an ascomycete. — *Proc. Soc. exp. biol. N. Y.*, 89, 243, 1955.

Biddle (A.) et Koenig (H.). An agent effective against cryptococcosis of the central nervous system. — *Arch. Int. Med.*, 102, 801, 1958.

Blanc (P. E.). Contribution à l'étude des Cryptococcoses humaines. A propos d'une observation anatomo-clinique d'infestation par un « Torula stricto sensu ». — Thèse de médecine, Lyon, n° 64, 1954.

Brier (R. L.), Mopper (C.) and Stone (J.). Cutaneous cryptococcosis. Presentation of a case and a review of previously reported cases. — *Arch. Derm. Chicago*, 75-2, 1957.

Bureau (Y.), Barrière (H.) et Trichereau (R.). La torulose cutanée. — *Ann. de Derm. et de Syph.*, sept.-oct. 1955 ; *Sem. des Hôp.*, Paris, 31 : 2.368-2.373, juill. 1955.

Carrick (L.). Cutaneous cryptococcosis. Report of a case treated with potassium iodide and X-ray therapy. — *Arch. Derm. Chicago*, 76, 777-778, 1957.

Chaves Batista (A.), Silveira (J. S.) and Pessoa Coelho (R.). — *Hospital* (Rio-de-Janeiro), 57, 365-376, 1960.

Ciurdariu (P.), Gherman (G. R.), Lazar (O.) and Baciu (Tr.). Cutaneous cryptococcosis. — *Clin. a II-a Med. Cluj., Viata Med.*, 7, 261-264, 1960.

Corrales (H.). Criptococcosis en Honduras. — *Bol. Soc. Cubana Derm. Sif.*, 13, 133-138, 1956.

Crounse (R. F.) et Lerner (A. B.). Cryptococcosis. Case with unsual skin lesions and favorable response to amphotericin B. — *Arch. Dermat. Syph.*, 77, 210, 1958.

Cruickshank (D. E.) et Harrison (G. K.). A case of pulmonary cryptococcosis. — *Thorax* 7 : 182-184, june 1952.

Debré (R.), Lamy (M.), Leblois (G.), Nick (J.), Grunbach et Normand Sur la torulose; étude clinique et expérimentale. — *Ann. Paediatrici*, 168, 1-33, 1947.

Dintaman (P. G.). Cryptococcosis : apparent cure by use of amphotericin B. — *J. Indiana Med. Ass.* 55 : 317-21, mar 1962.

Drouhet (E.). Antifongiques et thérapeutique des mycoses. — *Sem. des Hôp.*, 13, 843, 1957.

— Efficacité thérapeutique des nouveaux antibiotiques antifongiques. — *Vie Médicale*, 40, 129-133, 1959.

— Action de l'Amphotéricine B dans les mycoses profondes. Etude mycologique, clinique et thérapeutique de 15 observations. — *Sem. des Hôp.*, 37, 101-102, 1961.

Drouhet (E.), Graciansky (P. de), Hamburger (J.), Marie (J.) et Siguier (P.). Antifongiques modernes. — *La Presse Méd.*, 34, 1401, 1959.

Drouhet (E.), Hirth (L.) et Lebeurier (G.). Some aspects of the mode of action of polyene antifungal antibiotics. — *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1960.

Drouhet (E.) et Martin (L.). Cryptococcose cutanée et osseuse chez une diabétique âgée. Traitement par l'amphotéricine B. — *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 69, n° 1, 1962.

Drouhet (E.) et Segretain (G.). Actions réciproques entre phagocytes et Torulopsis néoformans. — *Bull. Scientif. Roumain*, 1, 40, 1952.

Drouhet (E.), Martin (L.), Brumpt (L.) et Debray (J.). Cryptococcose cutanée, méningée et viscérale associée à une réticulose maligne. — *Presse Médicale,* 69, 1983-1986, 1961.

Drouhet (E.) et Wilkinson (R.). Activité thérapeutique de l'amphotéricine B dans la blastomycose expérimentale. — *Ann. Inst. Pasteur,* 93, 631, 1957.

Dutcher (J. D.), Yound (M. D.), Sherman (J. M.), Hibitts (W.) et Walters (D. J.). Chemical studies of amphotericin B. Preparation of the hydrogenation product and isolation of mycosamine and acetolysis products. — *Antibiotics annual,* 866, 1956-1957.

Fitzpatrick (M. J.), Rubin (H.) et Poser (C. M.). The treatment of Cryptococcal meningitis with amphotericin B, a new fungicidal agent. — *Ann. Int. Med.,* 2, 49, 1958.

Forcolow (M.). In symposium sur les mycoses et leur traitement. Londres, 22-24 juillet 1957. — *Analyse in Pr. Med.,* 65, 1741, 26 oct. 1957.

Foster (J. B. T.), Almeda (E.), Littman (M. L.) et Wilson (M. E.). Some intraocular and conjunctival effects of amphotericin B in man and in the rabbit. — *Arch. Ophtalm.,* 60, 555, 1958.

Gantz (J. A.), Neutzel (J. A.) et Keller (L. B.). Cryptococcal meningitis treated with Amphotericin B. — *Arch. Int. Med.,* 102, 795, 1958.

Garcin (R.), Gruner (J.) et Valmas (T.). Sur un cas de mycose vertébrale et épidurale ayant simulé une tuberculose vertébrale postérieure (cryptococcose probable). — *Mycologie Médicale,* 1 vol., l'*Expansion Scientifique Franç.,* p. 87, 1956.

Giorgil (D.) et Pupo (P. P.). Traitement des cryptococcoses du système nerveux par l'amphotéricine B. — *Arquivos di Neuro-Psiquitria,* 17, 1959.

Gold (W.), Stout (H. A.), Pagano (J. F.) et Donovick (R.). Amphotericins A and B, antifungal

antibiotics produced by a streptomycete. In vitro studies. — *Antibiotics annual,* 579, 1955-1956.

Grasset (A.). Méningites et réactions méningées à liquide clair dans les mycoses du système nerveux central. — *Rev. Praticien,* 6, 1982, 1956.

Grasset (A.). La Cryptococcose (Torulose) du système nerveux central. — Thèse Méd. Paris, 1955.

Hafström (T.), Sjöquist (O.) et Heuschen (F.). Zur Kenntnis der mykotischen Veränderungen des Gehirns. — *Acta chirurg. Scand.,* 85, 115, 1941.

Hübschman (K.), Trapl (J.) and Fragner (P.). Diagnosis and pathogenesis of cryptococcosis. — *Dermatol. Klin. Karls-Univ., Prag. Hautarzt* 10 : 534-539, 1959.

Kalsbeek (F.) and Planteyd (H. T.). Cryptococcosis during treatment with Cortisone and broad spectrum antibiotics. — *Geneesk. Gids,* 36, 150-152, 1958.

Kroeger (E.). Cryptococcus neoformans var. uniguttulatus as the pathogen of an endogenous mycosis. — *Zbl. Bakt (Orig.)* 184 : 260-264, jan 62.

Lacaz (C.) de Silva, Sampaio (S. A. P.). Tratamento de blastomycose sudamericana con anfotericia B. Resultados preliminares. — *Rev. Sao Paulo Med.,* 12, 443, 1958.

Lereboulet (J.). Les mycoses cérébrales. — In nouveau traité de médecine, Masson, édit., 16, 32, 1949.

Louria (D. B.). Some aspects of absorption, distribution and excretion of amphotericin B. — *Antibiotic Med.,* 5, 295, 1958.

Louria (D. B.), Feder (N.) et Emmons (C. W.). Amphotericin B in experimental histoplasmosis and cryptococcosis. — *Antibiotics Annual,* 870, 1956-1957.

Martin (W. J.), Nichols (D. R.), Svien (J. H.) and Ulrich (J. A.). Cryptococcosis. Further observations and experiences with amphotericin B. — *Arch. Inst. Med.*, 4, 104, 1959.

Mc Nall (E. G.), Halde (C.), Newcomer (V. D.) et Sternberg (T. H.). A biological assay for the determination of amphotericin B in biological fluids. — *Antibiotics Annual*, 131, 1957-1958.

Nassau (E.) and Weinberg-Heiruti (C.). Torulosis of the newborn. — *Harefuah* 35 : 50-51, 1948.

Newcomer (V. D.), Sternberg (T. H.), Wright (E. T.) et Reisner (R. M.). Current status of amphotericin B in the treatment of systemic fungus infections. — *J. Chronic Dis.*, 9, 184, 1959.

Nichols (D. R.) et Martin (W. J.). Cryptococcosis : clinical features and differential diagnosis. — *Ann. Int. Med.*, 43, 767, 1955.

Rappaport (B. Z.) and Kaplan (B.). Generalized torula mycosis. — *Arch. Path.* 1 : 720-741, 1926.

Rubin (H.) and Furcolow (M. L.). Promising results in cryptococcal meningitis. — *Neurology*, 85, 590, 1958.

Rubin (H.), Lehan (Ph.), Fitzpatrick (M. J.) and Furcolow (M. L.). Amphotericin B in the treatement of cryptococcal meningitis. — *Antibiotics Annual*, 71, 1957-1958.

Seabury (J. H.) and Dascomb (H. E.). Experience with amphotericin B for the treatment of systemic mycoses. — *Arch. Int. Med.*, 102, 960, 1958.

Segretain (G.) et Couteau (M.). Différenciation entre Torulopsis (Cryptococcus) néoformans et corps amyloïdes du système nerveux central. — *Ann. Inst. Pasteur*, 88, 128, 1955.

Steinberg (B. A.), Jambor (W. P.), Suyndam (L. O.). Amphotericins A et B, two new antifungal antibiotics possessing high activity against deep-seated and superficial mycoses. — *Antibiotics Annual*, 574, 1955-1956.

STERNBERG (T. H.), WRIGHT (E. T.) et OURA (M.). A new antifungal antibiotic, amphotericin B. — *Antibiotics Annual,* 565, 1955-1956.

THIERS (H.), COUDERT (J.), PELLOUX (H.), FAYOLLE (J)., COLOMB (D.) et JOUD (R.). Un cas de Cryptococcose osseuse et pulmonaire. — *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.,* 67, 127-128, 1960.

THIBAULT (Ph.). Les pneumopathies fongiques rares. — *La Presse Médicale,* 69, n° 28, 1961.

TIANT (F. R.) and FUENTES (C. A.). Cryptococcosis de localización cutanea. — *Bol. Soc. Cubana Derma. Sif.,* 15, 65-72, 1958.

TOURAINE (R.). Les antibiotiques antifongiques. — *Rev. Méd. Fr.,* 89-96, février 1961.

UTZ (J. P.), LOURIA (D. B.), FEDER (N.), EMMONS (W. C.) et Mc CULLOGH (N. H.). A report of clinical studies on the use of amphotericin in patients with systemic fungal diseases. — *Antibiotics annual,* 65, 1957-1958.

UTZ (J. P.), TREGER (A.), Mc CULLOGH (N. H.) et EMMONS (C. W.). — Amphotericin B intravenous use in 21 patients with systemic fungal diseases. — *Antib. Annual,* 628, 1958-1959.

VALMAS (T.). A propos d'un cas de mycose vertébrale. — Mémoire d'Assistant Etranger, Paris, 1955.

VANDEPUTTE (Y.), WATCHEL (J. L.) et STILLER (E. T.). Amphotericins A and B antifungal antibiotics produced by a streptomycete. The isolation and properties of the cristalline amphotericins. — *Antibiotics Annual,* EPTT-EPTC, p. 587.

VOGEL (R. C.) and GRUTCHER (J. C.). Studies on the bioassay and excretion of amphotericin B in patients with septicemic mycoses. — *Antib. Med. Clin. Therapy,* 5, 501, 1958.

Dépôt légal 4e trim. 62, Aa 392

Imp. Toulousaine (Vve LION), 16, rue Lakanal — TOULOUSE